



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

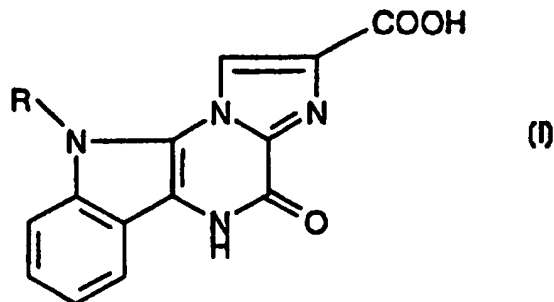
(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 487/14, A61K 31/495 // (C07D 487/14, 241:00, 235:00, 209:00)		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/25329
			(43) Date de publication internationale: 17 juillet 1997 (17.07.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00016		(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, FI, GE, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Date de dépôt international: 6 janvier 1997 (06.01.97)		Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(30) Données relatives à la priorité: 96/00189 10 janvier 1996 (10.01.96) FR			
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): HARDY, Jean-Claude [FR/FR]; 1, passage des Griottes, F-95800 Cergy-Saint-Christophe (FR). MANFRE, Franco [FR/FR]; 3, place Chateaubriand, F-94450 Limeil-Brévannes (FR). MIGNANI, Serge [FR/FR]; 14, avenue de Robinson, F-92290 Chatenay-Malabry (FR).			
(74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).			

(54) Title: 5H,10H-IMIDAZO[1,2-a]INDOLO[3,2-c]PYRAZINE-4-ONE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND DRUGS CONTAINING SAME

(54) Titre: DERIVES DE 5H,10H-IMIDAZO[1,2-a]INDOLO[3,2-c]PYRAZINE-4-ONE, LEUR PREPARATION ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT

(57) Abstract

Compounds of formula (I), wherein R is a hydrogen atom or an -alk-COOH radical, racemic mixtures, enantiomers and diastereoisomers thereof, salts thereof, the preparation thereof and drugs containing said compounds, are disclosed. The compounds of formula (I) have valuable pharmacological properties and are antagonists of the α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor also known as the quisqualate receptor. Furthermore, the compounds of formula (I) are non-competitive antagonists of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor, and specifically ligands for NMDA receptor glycine modulator sites.



(57) Abrégé

La présente invention concerne des composés de formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical -alk-COOH, leurs racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, leurs sels, leur préparation et les médicaments les contenant. Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés sont des antagonistes du récepteur de l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA), connu aussi sous le nom de récepteur du quisqualate. Par ailleurs, les composés de formule (I) sont des antagonistes non compétitifs du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et, plus particulièrement, ce sont des ligands pour les sites modulateurs de la glycine du récepteur NMDA.

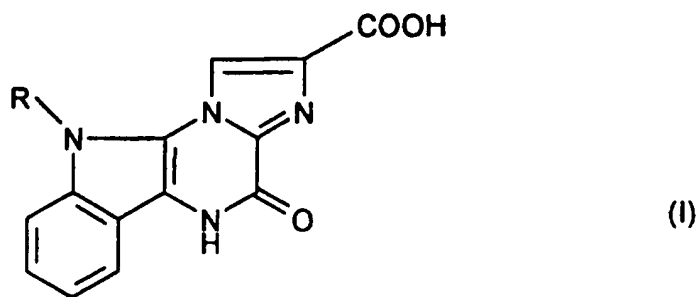
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MZ	Mozambique	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

DERIVES DE 5H.10H-IMIDAZO[1.2-a]INDOLO[3.2-e]PYRAZINE-4-ONE.
LEUR PREPARATION ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT

La présente invention concerne des composés de formule :



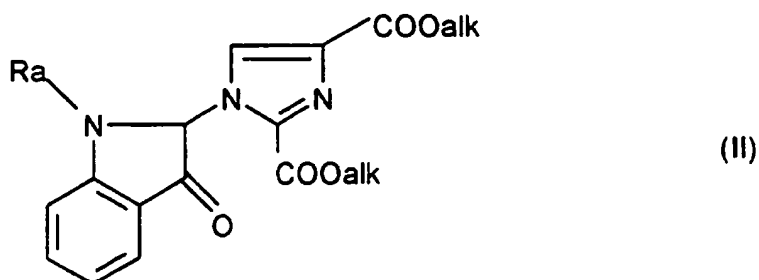
- 5 leurs racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, leurs sels, leur préparation et les médicaments les contenant.

Dans la formule (I), R représente un atome d'hydrogène ou un radical -alk-COOH et alk représente un radical alkyle.

- 10 Sauf mention contraire, dans les définitions qui précèdent et celles qui suivent, les radicaux alkyle et alkoxy contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical -alk-COOH présentent des formes énantiomères et diastéréoisomères. Ceux-ci font partie de l'invention.

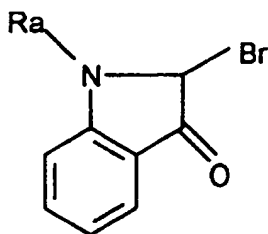
- 15 Le composé de formule (I) pour lequel R représente un atome d'hydrogène peut être préparé par cyclisation en présence d'acétate d'ammonium d'un dérivé de formule :



dans laquelle Ra représente un radical acétyle et alk représente un radical alkyle, suivie d'une hydrolyse de la fonction ester.

Cette cyclisation s'effectue de préférence au sein de l'acide acétique, à la température d'ébullition du milieu réactionnel. L'hydrolyse s'effectue
5 généralement au moyen d'une base minérale telle que la soude, au sein d'un solvant inerte tel qu'un mélange eau-dioxanne, à une température voisine de 20°C puis d'un traitement avec un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique en solution dans l'eau, à une température voisine de 20°C.

Les dérivés de formule (II) peuvent être obtenus par action d'un dérivé de
10 formule :



(III)

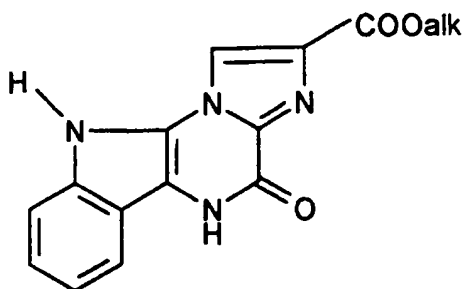
dans laquelle Ra représente un radical acétyle sur un imidazole-2,4-dicarboxylate d'alkyle.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que
15 l'acétone, en présence d'une base minérale telle qu'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple), à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Le dérivé de formule (III) peut être préparé par application ou adaptation de la méthode décrite par V.S. VELEZHEVA et coll., Khim. Farm. Zh., 24(12), 46
20 (1990).

Les imidazole-2,4-dicarboxylate d'alkyle peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par P.S. BRANCO et coll., Tetrahedron, 48 (30), 6335 (1992).

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical
25 -alk-COOH peuvent être préparés par action d'un dérivé de formule :



(IV)

pour lequel alk représente un radical alkyle sur un dérivé Hal-alk-COOalk' pour lequel Hal représente un atome d'halogène (chlore ou brome de préférence), alk et alk' représentent un radical alkyle, suivie d'une hydrolyse.

- 5 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichloroéthane par exemple), en présence d'une base telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (soude par exemple) et d'hydrogénosulfate de n-tétrabutylammonium, à une température voisine de 20°C. L'hydrolyse s'effectue généralement au moyen d'une base minérale telle que la soude,
- 10 au sein d'un solvant inerte tel qu'un mélange eau-dioxanne, à une température voisine de 20°C puis d'un traitement avec un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique en solution dans l'eau, à une température voisine de 20°C.

- 15 Les dérivés de formule (IV) sont obtenus par le procédé décrit précédemment pour l'obtention du composé de formule (I) pour lequel R représente un atome d'hydrogène avant hydrolyse.

Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

- 20 Les énantiomères des composés de formule (I) peuvent être obtenus par déboulement des racémiques par exemple par chromatographie sur colonne chirale selon W.H. PIRCKLE et coll., asymmetric synthesis, vol. 1, Academic Press (1983) ou par synthèse à partir des précurseurs chiraux.

- 25 Les diastéréoisomères des composés de formule (I) peuvent être séparés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation ou chromatographie.

Les composés de formule (I) peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré.

- 5 Les composés de formule (I) peuvent éventuellement être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon des méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (alcaline ou alcalinoterreuse par exemple), de l'ammoniac, d'une amine ou d'un sel d'une amine sur un composé de formule (I), dans un
10 solvant. Le sel formé est séparé par les méthodes habituelles.

Ces sels font également partie de l'invention.

- Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques (tels que acétate, propionate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, oxalate, mé-
15 thanesulfonate, iséthionate, théophyllinacétate, salicylate, méthylène-bis- β -oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate), les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (calcium, magnésium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, triméthylamine, méthylamine, benzylamine, N-benzyl- β -phé-
20 néthylamine, choline, arginine, leucine, lysine, N-méthyl glucamine).

Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés sont des antagonistes du récepteur de l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA), connu aussi sous le nom de récepteur du quisqualate.

- 25 Par ailleurs, les composés de formule (I) sont des antagonistes non compétitifs du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et, plus particulièrement, ce sont des ligands pour les sites modulateurs de la glycine du récepteur NMDA.

- Ces composés sont donc utiles pour traiter ou prévenir toutes les ischémies
30 (telles l'ischémie focale ou globale) consécutives à des accidents vasculaires cérébraux tels que le stroke thromboembolique et hémorragique, un arrêt

cardiaque, une hypotension artérielle, une intervention chirurgicale cardiaque, vasculaire ou pulmonaire ou une hypoglycémie sévère. Ils sont également utiles dans le traitement des effets dus à une anoxie, qu'elle soit périnatale ou consécutive à une noyade, une haute pression ou à des lésions

5 cérébro-spinales. Ces composés peuvent également être utilisés pour traiter ou prévenir l'évolution de maladies neurodégénératives, de la chorée d'HUNTINGTON, de la maladie d'ALZHEIMER et autres démences, de la sclérose latérale amyotrophique ou d'autres maladies du motoneurone, de l'atrophie olivo-pontocérébelleuse et de la maladie de PARKINSON. Ces

10 composés peuvent aussi être utilisés vis-à-vis des manifestations épileptogènes et/ou convulsives, pour le traitement des traumatismes cérébraux ou spinaux, des traumatismes liés à la dégénérescence de l'oreille interne (R. PUJOL et coll., Neuroreport, 3, 299-302 (1992) ou de la rétine (J.L. MONSINGER et coll., Exp. Neurol., 113, 10-17 (1991), du tinnitus, de

15 l'anxiété (KEHNE et coll., Eur. J. Pharmacol., 193, 283 (1991)), de la dépression (TRULLAS et coll., Eur. J. Pharmacol., 185, 1 (1990)), de la schizophrénie (REYNOLDS, TIPS, 13, 116 (1992)), du syndrome de TOURETTE, des encéphalopathies hépatiques, des troubles du sommeil, des désordres du déficit attentionnel, des troubles des conditions hormonales

20 (excès de la sécrétion de HG ou HL, sécrétion de corticostérone), en tant qu'analgésiques (DICKENSON et coll., Neurosc. Letters, 121, 263 (1991)), antiinflammatoires (SLUTA et coll., Neurosci. Letters, 149, 99-102 (1993)) antianorexiques (SORRELS et coll., Brain Res., 572, 265 (1992)), antimigraineux, antiémétiques et pour traiter les empoisonnements par des

25 neurotoxines ou d'autres substances agonistes du récepteur NMDA ou AMPA, ainsi que les troubles neurologiques associés aux maladies virales telles que les méningites et encéphalites virales, le SIDA (LIPTON et coll., Neuron, 7, 111 (1991)), la rage, la rougeole et le tétanos (BAGETTA et coll., Br. J. Pharmacol., 101, 776 (1990)). Ces composés sont aussi utiles pour la

30 prévention, la tolérance et la dépendance des symptômes d'abstinence aux drogues, à l'alcool et de l'inhibition de l'accoutumance et de la dépendance aux opiacés, barbituriques, amphétamine et benzodiazépines. Ils peuvent également être utilisés dans le traitement des déficits liés à des anomalies mitochondriales telles que la myopathie mitochondriale, le syndrome de

35 LEBER, l'encéphalopathie de WERNICKE, le syndrome de RETT,

l'homocystéinémie, l'hyperprolinémie, l'hydroxybutirique-aminoacidurie, l'encéphalopathie saturnine (intoxication chronique au plomb) et la déficience en sulfite oxydase.

5 L'affinité des composés de formule (I) vis-à-vis du récepteur AMPA a été déterminée en étudiant l'antagonisme de la fixation spécifique du [³H]-AMPA sur des membranes de cortex cérébral de rat (HONORE et coll., Neuroscience letters, 54, 27 (1985)). Le [³H]-AMPA est mis à incuber en présence de 0,2 mg de protéines à 4°C pendant 30 minutes dans du tampon KH₂PO₄ 10mM, KSCN 100mM, pH7,5. La fixation non spécifique est déter-
10 minée en présence de L-glutamate 1mM. La radioactivité liée est séparée par filtration sur filtres PHARMACIA (Printed Filtermate A). L'activité inhibitrice de ces produits est inférieure ou égale à 100 µM.

L'affinité des composés de formule (I) pour le site glycine lié au récepteur NMDA a été déterminée en étudiant l'antagonisme de la fixation spécifique
15 du [³H]-DCKA sur des membranes de cortex cérébral de rat selon la méthode décrite par T. CANTON et coll., J. Pharm. Pharmacol., 44, 812 (1992). Le [³H]-DCKA (20nM) est mis à incuber en présence de 0,1 mg de protéines à 4°C pendant 30 minutes dans du tampon HEPES 50 mM, pH7,5. La fixation non spécifique est déterminée en présence de glycine 1mM. La radioac-
20 tivité liée est séparée par filtration sur filtres Whatman GF/B. L'activité inhibitrice de ces produits est inférieure ou égale à 100 µM.

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur DL50 est supérieure à 50 mg/kg par voie IP chez la souris.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

25 EXEMPLE 1

On chauffe à reflux pendant 3 heures un mélange de 750 mg de 1-(1-acétyl-2,3-dihydro-3-oxo-indole-2-yl)imidazole-2,4-dicarboxylate de diéthyle, 7,5 g d'acétate d'ammonium et 40 ml d'acide acétique. Le mélange réactionnel est concentré au rotavapor jusqu'à obtention d'une suspension épaisse, puis
30 additionné de 100 ml d'eau distillée. Après filtration et séchage à l'étuve on obtient 480 mg de 4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indolo[3,2-e]pyrazine-2-

carboxylate d'éthyle sous forme de solide violet [RMN Spectre ^1H dans DMSO- d_6 , $T=300\text{K}$, δ en ppm (300 Mhz) : 1,40 (3H, t, $J=6\text{Hz}$, CH_3), 1,95 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 4,40 (2H, q, $J=6\text{Hz}$, OCH_2), 7,20 (1H, t, $J=8\text{Hz}$, CH arom.), 7,32 (1H, t, $J=8\text{Hz}$, CH arom.), 7,60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, CH arom.), 7,98 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, CH arom.), 8,70 (1H, s, H imidazole), 12 et 12,5 (1H chacun, s, NH_2^+), 12,2 (1H, s, NHCO)].

Sous couverture d'argon on agite pendant 24 heures à une température voisine de 20°C un mélange de 476 mg de 4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indolo[3,2-e]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle, 10 ml de dioxane, 10 ml d'eau et 24 ml de soude 1N. Le mélange réactionnel est refroidi à une température comprise entre 0 et 5°C et additionné de 24 ml d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité obtenu est lavé à l'eau distillée, trituré dans un mélange de soude 0,1N et d'eau, puis filtré. Le filtrat est acidifié avec de l'acide chlorhydrique 0,1N et le précipité formé est filtré, lavé à l'eau distillée et séché à l'étuve. On obtient 155 mg d'acide 4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indolo[3,2-e]pyrazine-2-carboxylique sous forme de solide marron violacé fondant au-dessus de 300°C [Analyse $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$ %calculé C : 58,21, H : 3,01, N : 20,89, O : 17,89, % trouvé C : 58,6, H : 3,0, O : 18,0].

Le 1-(1-acétyl-2,3-dihydro-3-oxo-indole-2-yl)imidazole-2,4-dicarboxylate de diéthyle peut être préparé de la façon suivante : on chauffe à reflux pendant 2 heures un mélange de 1,9 g d'imidazole-2,4-dicarboxylate de diéthyle, 200 ml d'acétone et 5,5 g de carbonate de potassium. On ajoute ensuite goutte à goutte une solution de 2,75 g de 1-acétyl-2-bromo-1,2-dihydro-3H-indole-3-one dans 50 ml d'acétone et on poursuit le reflux durant 3 heures. Le mélange réactionnel est filtré et le filtrat est évaporé au rotavapor. Le résidu d'évaporation (4,8 g) est chromatographié sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (75-25 en volumes). L'huile violette obtenue (1,4 g) est additionnée de 50 ml d'un mélange de dichlorométhane et d'éther isopropylique (50-50 en volumes) et évaporée à nouveau. On obtient 1,3 g 1-(1-acétyl-2,3-dihydro-3-oxo-indole-2-yl)imidazole-2,4-dicarboxylate de diéthyle sous forme de meringue violette utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures [RMN Spectre ^1H dans DMSO- d_6 + $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$, $T=393\text{K}$, δ en ppm (250 Mhz) : 1,32 (3H, t, $J=6\text{Hz}$, CH_3), 1,35 (3H, t, $J=6\text{Hz}$, CH_3), 2,20 (3H, s, CH_3CO), 4,30 (2H, q, $J=6\text{Hz}$,

OCH₂), 4,39 (2H, q, J=6Hz, OCH₂), 7,40 (1H, t, J=8Hz, CH arom.), entre 7,70 et 8,00 (3H, m, CH arom. et imidazole), 7,72 (1H, d, J=8Hz, CH arom.), 8,34 (1H, d, J=8Hz, CH arom.).

L'imidazole-2,4-dicarboxylate de diéthyle peut être synthétisé comme décrit
5 par P.S. BRANCO et coll., Tetrahedron, 48(30), 6335 (1992).

Le 1-acétyl-2-bromo-1,2-dihydro-3H-indole-3-one peut être synthétisé
comme décrit par V.S. VELEZHEVA et coll., Khim.-Farm. Zh., 24(12), 46
(1990).

EXEMPLE 2

10 Sous couverture d'argon, à un mélange agité à une température voisine de 20°C de 5,4 g de 4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indolo[3,2-e]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle, 100 ml de 1,2-dichloroéthane, 1 g d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium et 1,5 g de soude en poudre on ajoute goutte à goutte 1,68 ml de bromoacétate d'éthyle et on maintient l'agitation toute la
15 nuit. Le mélange réactionnel est filtré et le solide brun obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant d'abord avec du dichlorométhane, puis un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95-5 en volumes) et enfin un mélange de dichlorométhane et de méthanol (90-10 en volumes). On obtient 576 mg de 2-éthoxycarbonyl-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indolo[3,2-e]pyrazine-10-acétate d'éthyle sous forme de solide marron [RMN Spectre ¹H dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz): 1,18 (3H, t, J=6Hz, CH₃), 1,37 (3H, t, J=6Hz, CH₃), 4,18 (2H, q, J=6Hz, OCH₂), 4,38 (2H, q, J=6Hz, OCH₂), 5,75 (2H, s, NCH₂), 7,26 (1H, t, J=8Hz, CH arom.), 7,37 (1H, t, J=8Hz, CH arom.), 7,72 (1H, d, J=8Hz, CH arom.),
20 8,00 (1H, d, J=8Hz, CH arom.), 8,71 (1H, s, H imidazole)].

L'hydrolyse s'effectue comme à l'exemple 1 mais à partir de 576 mg de 2-éthoxycarbonyl-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indolo[3,2-e]pyrazine-10-acétate d'éthyle, 10 ml de dioxane, 10 ml d'eau et 7,5 ml de soude 1N. On obtient 450 mg d'acide 2-carboxy-4,5-dihydro-4-oxo-imidazo[1,2-a]indolo[3,2-
30 e]pyrazine-10-acétique sous forme de solide beige fondant au-dessus de 300°C [Analyse C₁₅H₁₀N₄O₅ % calculé C : 55,22, H : 3,09, N : 17,17, O : 24,52, % trouvé C : 55,0, H : 2,8, N : 16,7, O : 24,2].

Les médicaments selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) ou un sel d'un tel composé, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments
5 selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est
10 mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

15 Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par
20 exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile
25 d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se
30 faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de composi-

tions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels
5 que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylène-glycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement
10 utiles pour le traitement et/ou la prévention des conditions qui requièrent l'administration d'un antagoniste du récepteur AMPA ou d'un antagoniste du récepteur NMDA. Ces composés sont notamment utiles pour traiter ou prévenir toutes les ischémies et en particulier l'ischémie cérébrale, les effets
15 dus à une anoxie, l'évolution de maladies neurodégénératives, de la chorée d'HUNTINGTON, de la maladie d'ALZHEIMER et autres démences, de la sclérose latérale amyotrophique ou d'autres maladies du motoneurone, de l'atrophie olivo-pontocérébelleuse, de la maladie de PARKINSON, vis-à-vis des manifestations épileptogènes et/ou convulsives, les traumatismes
20 cérébraux ou spinaux, les traumatismes liés à la dégénérescence de l'oreille interne ou de la rétine, du tinnitus, de l'anxiété, de la dépression, de la schizophrénie, du syndrome de TOURETTE, des encéphalopathies hépatiques, des troubles du sommeil, des désordres du déficit attentionnel, des troubles des conditions hormonales (excès de la sécrétion de HG ou HL, sécrétion de corticostérone), en tant qu'analgésiques, antiinflammatoires,
25 antianorexiques, antimigraineux, antiémétiques et pour traiter les empoisonnements par des neurotoxines ou d'autres substances agonistes du récepteur NMDA ou AMPA, ainsi que les troubles neurologiques associés aux maladies virales telles que les méningites et encéphalites virales, le SIDA, la rage, la rougeole et le tétanos, pour la prévention, la tolérance et la
30 dépendance des symptômes d'abstinence aux drogues, à l'alcool et de l'inhibition de l'accoutumance et de la dépendance aux opiacés, barbituriques, amphétamine et benzodiazépines, dans le traitement des déficits liés à des anomalies mitochondriales telles que la myopathie

mitochondriale, le syndrome de LEBER, l'encéphalopathie de WERNICKE, le syndrome de RETT, l'homocystéinémie, l'hyperprolinémie, l'hydroxybutyrique-aminoacidurie, l'encéphalopathie saturnine (intoxication chronique au plomb) et la déficience en sulfite oxydase.

- 5 Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 10 mg et 100 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 5 mg à 50 mg de substance active.

- 10 D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

- 15 On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Cellulose.....	18 mg
	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg
20	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

EXEMPLE B

- 25 On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Lactose.....	104 mg
	- Cellulose.....	40 mg
	- Polyvidone.....	10 mg

- Carboxyméthylamidon sodique..... 22 mg
- Talc..... 10 mg
- Stéarate de magnésium..... 2 mg
- Silice colloïdale..... 2 mg
- 5 - Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de
titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg

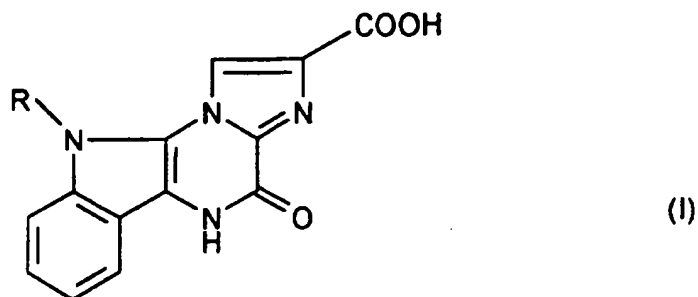
EXEMPLE C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- 10 - Composé de formule (I)..... 10 mg
- Acide benzoïque..... 80 mg
- Alcool benzylique..... 0,06 ml
- Benzoate de sodium..... 80 mg
- Ethanol à 95 %..... 0,4 ml
- 15 - Hydroxyde de sodium..... 24 mg
- Propylène glycol..... 1,6 ml
- Eau..... q.s.p. 4 ml

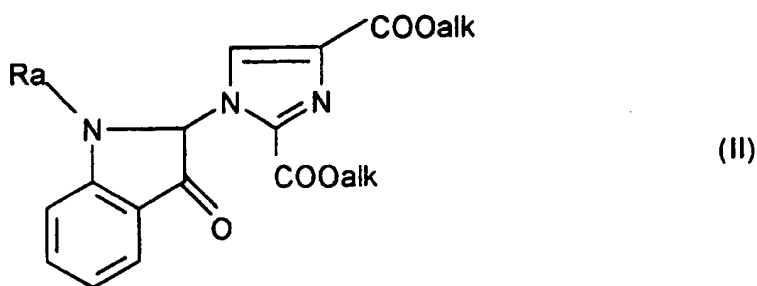
REVENDECATIONS

1 - Composés de formule :



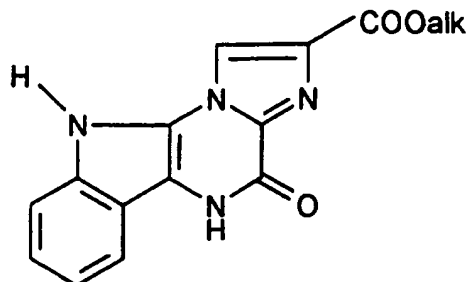
5 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical -alk-COOH et alk représente un radical alkyle, étant entendu que les radicaux alkyle contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs sels.

10 2 - Procédé de préparation du composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel R représente un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on cyclise, en présence d'acétate d'ammonium un dérivé de formule :



dans laquelle Ra représente un radical acétyle et alk représente un radical alkyle, puis hydrolyse la fonction ester, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

15 3 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical -alk-COOH caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule :



(IV)

pour lequel alk représente un radical alkyle sur un dérivé Hal-alk-COOalk' pour lequel Hal représente un atome d'halogène alk et alk' représentent un radical alkyle, puis hydrolyse, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

5

4 - Médicaments contenant en tant que principe actif au moins un composé de formule (I) selon la revendication 1 ou un sel d'un tel composé.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/00016

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D487/14 A61K31/495 . //(C07D487/14,241:00,235:00,209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 02602 A (RHONE PULENC RORER) 26 January 1995 see claims 1,8,9 ---	1,4
P,A	WO 96 02544 A (RHONE POULENC RORER) 1 January 1996 see page 68, line 5 - line 28; claim 1 -----	1,4

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 April 1997

Date of mailing of the international search report

24.04.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/00016

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9502602 A	26-01-95	FR 2707645 A	20-01-95
		AT 148704 T	15-02-97
		AU 7265194 A	13-02-95
		DE 69401716 D	20-03-97
		EP 0708778 A	01-05-96
		JP 9500123 T	07-01-97
		ZA 9405157 A	24-02-95

WO 9602544 A	01-02-96	FR 2722789 A	26-01-96
		AU 2984595 A	16-02-96
		ZA 9505941 A	21-02-96

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De e Internationale No
PCT/FR 97/00016

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D487/14 A61K31/495 //(C07D487/14,241:00,235:00,209:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 95 02602 A (RHONE PULENC RORER) 26 Janvier 1995 voir revendications 1,8,9 ---	1,4
P,A	WO 96 02544 A (RHONE POULENC RORER) 1 Janvier 1996 voir page 68, ligne 5 - ligne 28; revendication 1 -----	1,4

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

A document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

18 Avril 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

24.04.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs à : Membres de familles de brevets

De : e Internationale No

PCT/FR 97/00016

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9502602 A	26-01-95	FR 2707645 A	20-01-95
		AT 148704 T	15-02-97
		AU 7265194 A	13-02-95
		DE 69401716 D	20-03-97
		EP 0708778 A	01-05-96
		JP 9500123 T	07-01-97
		ZA 9405157 A	24-02-95

WO 9602544 A	01-02-96	FR 2722789 A	26-01-96
		AU 2984595 A	16-02-96
		ZA 9505941 A	21-02-96

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.